

Este informe recoge la opinión colectiva de un grupo internacional de especialistas y no representa necesariamente el criterio ni la política de la Organización Mundial de la Salud.

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD
SERIE DE INFORMES TECNICOS

Nº 520

LA FUNCION REPRODUCTIVA EN EL VARON

**Informe de un Grupo Científico
de la OMS**

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

GINEBRA

1973

© Organización Mundial de la Salud 1973

Las publicaciones de la Organización Mundial de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones sobre reproducción de originales del Protocolo 2 de la Convención Universal sobre Derecho de Autor. Las entidades interesadas en reproducir o traducir íntegramente o en parte alguna publicación de la OMS deberán solicitar la oportuna autorización de la Oficina de Publicaciones y Traducción, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza. La Organización Mundial de la Salud dará a esas solicitudes consideración muy favorable.

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que se presentan los datos que contiene no implican, por parte del Director General de la Organización Mundial de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de ninguno de los países o territorios citados o de sus autoridades, ni respecto de la delimitación de sus fronteras.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o del nombre comercial de ciertos productos no implica que la OMS los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las marcas registradas de artículos o productos de esta naturaleza se distinguen en las publicaciones de la OMS por una letra inicial mayúscula.

PRINTED IN SWITZERLAND

INDICE

	Página
1. Introducción	5
2. Gametogénesis y ultraestructura testicular	6
2.1 Tejido intersticial	6
2.2 Tubos seminíferos	6
3. Cuestiones de citogenética	10
3.1 La meiosis en el varón	10
3.2 Esterilidad asociada con la formación de cigotos de dotación cromosómica desequilibrada	11
3.3 El epitelio seminífero del varón con anomalías cromosómicas	12
4. Regulación endocrina	13
4.1 Células de Leydig	13
4.2 Secreción de HL	14
4.3 Tubos seminíferos	15
4.4 Secreción de HFE	17
5. Función epididimaria : maduración y almacenamiento de espermatozoides	17
5.1 Maduración del espermatozoide en el epidídimo	18
5.2 Almacenamiento de los espermatozoides	20
6. Vas Deferens	21
7. Análisis de semen	23
7.1 Los análisis de semen como indicadores de la función gametogenética del testículo	23
7.2 Evaluación bioquímica del estado funcional de los órganos genitales accesorios en el varón	25
8. Cuestiones inmunológicas	29
9. Recomendaciones	30
10. Otras cuestiones	32

GRUPO CIENTIFICO SOBRE LA FUNCION REPRODUCTIVA EN EL VARON

Ginebra, 11-15 de septiembre de 1972

Miembros :

- Dr. M. Freund, Profesor de Farmacología, Laboratorio de Farmacología de la Reproducción, New York Medical College, Flower Hospital y Fifth Avenue Hospital, Nueva York, E.U.A.
- Dr. T. D. Glover, Centro de Biología de la Reproducción, Universidad de Liverpool, Inglaterra (*Relator*)
- Dr. M. Lipsett, Subdirector Científico, Servicio de Biología de la Reproducción, Instituto Nacional de Salud del Niño y Desarrollo Humano, Bethesda, Md., E.U.A. (*Presidente*)
- Dr. R. E. Mancini, Director del Centro de Investigaciones sobre Reproducción, Facultad de Medicina de Buenos Aires, Argentina (*Vicepresidente*)
- Dr. T. Mann, Profesor de Fisiología de la Reproducción y Director del Centro de Fisiología y Bioquímica de la Reproducción, Universidad de Cambridge, Inglaterra
- Dr. T. Nagano, Presidente del Departamento de Anatomía, Facultad de Medicina de la Universidad de Chiba, Japón
- Dr. S. Roy, Subdirector del Instituto Nacional de Planificación de la Familia, Nueva Delhi, India
- Dr. N. E. Skakkeback, Laboratorio de Investigaciones Cromosómicas, Rigshospitalet, Copenhague, Dinamarca

Representantes de otras organizaciones :

Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia

- Dr. B. Fredricsson, Departamento de Anomalías de la Fecundidad, Sabbatsberg Hospital, Estocolmo, Suecia

Federación Internacional de Planificación de la Familia

- Dr. D. M. Potts, Director Médico de la Federación Internacional de Planificación de la Familia, Londres, Inglaterra

Secretaría :

- Dr. R. R. Chaudhury, Director del Grupo de Investigaciones de la OMS para la Evaluación Clínica de Agentes de Regulación de la Fecundidad, Hospital Clínico de la Escuela de Medicina de Bangkok, Tailandia (*Secretario*)
- Dr. Y. Clermont, Departamento de Anatomía, Universidad McGill de Montreal, Quebec, Canadá (*Asesor temporero*)
- Sra. C. C. Standley, Graduada en Ciencias, Servicio de Reproducción Humana, Ginebra, Suiza

LA FUNCION REPRODUCTIVA EN EL VARON

Informe de un Grupo Científico de la OMS

El Grupo Científico de la OMS sobre la Función Reproductiva en el Varón se reunió en Ginebra del 11 al 15 de septiembre de 1972. El Dr. A. Zahra, Director de la División de Salud de la Familia, abrió la reunión en nombre del Director General y dio la bienvenida a los miembros del Grupo y a los representantes de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia y de la Federación Internacional de Planificación de la Familia.

1. INTRODUCCION

Los conocimientos disponibles sobre la fisiología de la reproducción en el varón son todavía muy fragmentarios. Respecto de varias cuestiones, las observaciones efectuadas sobre animales de experimentación han permitido llegar por inferencia a conclusiones cuya validez en el caso del hombre será necesario confirmar.

Para pronunciarse con conocimiento de causa sobre los nuevos programas de investigación, el Grupo examinó los datos disponibles sobre diversas cuestiones de fisiología del aparato genital masculino, principalmente sobre la formación, la maduración y el almacenamiento de los espermatozoos, sobre la función y las secreciones de las glándulas accesorias (líquido seminal) y sobre la « calidad » del semen, tratando en todos los casos de establecer una distinción precisa entre observaciones efectivas y simples hipótesis.

No se ha señalado ninguna novedad en relación con los agentes de regulación de la fecundidad masculina desde que los Grupos Científicos sobre Métodos de Regulación de la Fecundidad¹ y sobre Estimulantes de la Función Gonadal en el Hombre² trataron de esta cuestión que, por consiguiente, no se examina en el presente informe.

Trata éste principalmente de los conocimientos disponibles sobre los procesos fisiológicos del aparato genital masculino. Las alteraciones patológicas de esos procesos sólo se han tenido en cuenta en la medida en que esclarecen el conocimiento de la función reproductiva normal. Aunque la consideración del problema se ha centrado en el caso del hombre, se citan datos obtenidos en la experimentación sobre animales respecto de algunas cuestiones, en relación con las cuales no pueden efectuarse o no se han efectuado experiencias sobre personas.

¹ *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1971, N° 473.

² *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1973.

Completa el informe una enumeración de problemas cuya investigación inmediata presenta especial interés. El Grupo ha llegado a la conclusión de que deben intensificarse los trabajos en curso en muchos sectores de investigación y considera importante hacer constar que la citada enumeración se basa únicamente en la opinión de un corto número de especialistas en un momento determinado. El rápido avance de las investigaciones sobre reproducción no tardará seguramente en influir en el orden de prioridad de los estudios recomendados ni en imponer adiciones a la lista de problemas antedicha.

2. GAMETOGENESIS Y ULTRAESTRUCTURA TESTICULAR

2.1 Tejido intersticial

El tejido intersticial del testículo está compuesto de muchos elementos : vasos sanguíneos, vasos linfáticos, fibroцитos, macrófagos, acaso mastocitos, y células de función endocrina (células de Leydig), con una trama de sustentación formada por fibrillas de colágeno. Las células de Leydig, que se agrupan en racimos alrededor de pequeños vasos sanguíneos, están pegadas unas a otras. En el voluminoso citoplasma que aparece alrededor de su núcleo central se advierten, además de los orgánulos habituales (el retículo endoplasmático granulado y el aparato de Golgi), un retículo endoplasmático agranular, abundante y bien desarrollado, mitocondrias con crestas tubulares, gotas de lípidos, lisosomas y pigmentos, acaso lipofuscínicos. En el citoplasma de las células de Leydig se observa a veces una estructura cristalina, conocida con el nombre de « cristal de Reinke », que no tiene equivalente en otros mamíferos y cuya función no se conoce todavía.

Tampoco se conocen a fondo las modificaciones estructurales y bioquímicas de los componentes de las células de Leydig en distintas condiciones experimentales o patológicas.

2.2 Tubos seminíferos

Los espermatozoides se forman en los tubos seminíferos, canalículos de gran longitud y poco diámetro (300-400 μ) y de estructura muy compleja, que constan de una membrana limitante, células sustentaculares de Sertoli y células germinativas en distintas fases de desarrollo (espermatogonias, espermatocitos y espermátides).

La membrana limitante está compuesta por varias capas de células de forma aplastada ; entre capa y capa hay láminas basales y fibrillas de colágeno (a diferencia de lo que ocurre en el ratón y en la rata macho, las células de la membrana están pegadas unas a otras y forman una vaina continua). La semejanza morfológica de estas células con las de la musculatura

lisa permite considerarlas como elementos contráctiles y les ha valido su nombre actual de « células mioideas », pero no se conoce su utilidad funcional ni se sabe con certeza el papel que desempeña la membrana misma en la barrera « hematotesticular » cuya existencia se ha demostrado últimamente (véase lo que sigue).

Las células de Sertoli son células no proliferativas de gran tamaño, con un núcleo polimorfo también grande y con abundante citoplasma ; su base está en contacto con la membrana limitante del tubo y su citoplasma apical llega hasta la luz de éste. Además de los orgánulos habituales (retículo endoplasmático liso y granuloso y aparato de Golgi) hay en el citoplasma inclusiones de lípidos, cuerpos lisosomatoideos, gránulos de pigmento (lipofuscina) y abundantes filamentos. También se observa a veces una estructura paracristalina a la que se ha dado el nombre de « cristaloides de Charcot-Böttcher ». Las caras laterales y la cara apical de las células de Sertoli están cubiertas de un fino vello de proyecciones citoplásmicas que forma una especie de gasa entre las superficies de las células germinativas circundantes, de manera que cada una de éstas está en contacto inmediato con la superficie de una célula de Sertoli. A poca distancia de la membrana limitante del tubo, es decir, inmediatamente encima de la capa de espermatogonias, las proyecciones citoplásmicas laterales de las células de Sertoli están unidas unas con otras por medio de empalmes superficiales característicos, a los que corresponden filamentos y cisternas del retículo endoplasmático en el citoplasma subyacente. Varios estudios recientes han demostrado que esos complejos funcionales de células de Sertoli dividen el epitelio seminífero en dos compartimentos distintos : un compartimento basal en el que están las espermatogonias y los espermatocitos preleptoténicos, y un compartimento adluminal con espermatocitos y espermatídes. En atención a esas peculiaridades morfológicas se considera que las células de Sertoli forman parte de la barrera hematotesticular, que impide el paso de ciertas sustancias al compartimento adluminal, pero cuya función en la regulación del desarrollo de las células germinativas está por investigar todavía.

Las espermatogonias del hombre, como las de todos los mamíferos, se dividen en dos grandes grupos : las de tipo A, caracterizadas por la presencia de cromatina finamente pulverulenta en el interior del núcleo, y las de tipo B, de cromatina intensamente coloreada y adherida a la envoltura nuclear en forma de gránulos, copos o costras. En el caso del hombre se distinguen dos subtipos de espermatogonias del tipo A : las claras y las oscuras ; en las primeras, la cromatina nuclear tiene una coloración pálida y en las segundas se advierte una mancha central de cromatina de color muy oscuro, rodeada de un cerco de coloración mucho más clara. Es posible que haya otros tipos de espermatogonias humanas, además de los indicados ; en cualquier caso, es difícil identificar por medio del microscopio electrónico los tipos de espermatogonias y de espermatocitos preleptoténicos. En

el hombre, como en otros mamíferos, se ha observado que algunas espermatogonias de un tipo determinado están unidas unas con otras por una especie de « puentes » intercelulares. De cuando en cuando, se observan también espermatogonias con una estructura paracristalina intracelular, a la que se ha dado el nombre de « cristaloides de Lubarsch ».

Aunque no se ha esclarecido todavía el mecanismo preciso de renovación de las espermatogonias humanas, se admite comúnmente que de la proliferación de algunas espermatogonias de tipo A resultan otras de tipo B, que se escinden a su vez en espermatocitos.

Los monos adultos tienen también espermatogonias de tipo A claras y oscuras, semejantes a las observadas en el hombre, pero de actividad funcional distinta. Las espermatogonias oscuras son células quiescentes no proliferativas, que sirven probablemente de reserva de células blásticas; las claras, por el contrario, se dividen a intervalos regulares (de 12 en 12 días aproximadamente), para formar otras espermatogonias que ulteriormente se escinden en espermatocitos. Cabe considerar, por tanto, que las espermatogonias claras de tipo A son células blásticas de renovación.

En el espermatocito primario humano, la duplicación del ADN va seguida casi inmediatamente de una larga y complicada profase nuclear durante la cual se verifica el emparejamiento de los cromosomas homólogos. Después de esta profase, que consta de cuatro subfases (leptoténica, cigoténica, paquiténica y diploténica), se producen la diaquinesis y la metafase. Las células formadas en la primera división meiótica (espermatocitos secundarios) pasan después de una breve interfase, sin duplicación del ADN nuclear, a la segunda división meiótica, de la que resultan las espermátides. En el adulto normal las dos divisiones meióticas acarrear cierta degeneración, pues el número de las espermátides resultantes de espermatocitos primarios es muy inferior a lo que en teoría debiera ser (cuatro espermátides por espermatocito). Las causas de ese proceso degenerativo no se conocen con precisión (véase la sección 3); el estudio ultraestructural ha puesto de manifiesto la presencia de un elemento central filamentosos tripartito, pegado a la envoltura nuclear en los cromosomas cigoténicos y paquiténicos, pero no se han podido esclarecer todavía ni la naturaleza exacta de esa estructura característica ni su función en la meiosis.

Las espermátides, es decir las células haploides resultantes de las dos divisiones meióticas, experimentan una serie de complejíssimas modificaciones citológicas que culminan en la formación de una célula germinativa muy diferenciada: el espermatozoide. Esas alteraciones morfológicas se han estudiado en el hombre bastante a fondo, pero el proceso evolutivo de las espermátides no se conoce todavía con precisión en todos sus detalles, aunque se sabe que acarrea hondas modificaciones de todos los componentes celulares. En el caso del núcleo, la transformación se debe a la condensación de la cromatina y a la modificación del complejo ADN-proteínico. El retículo endoplásmico y el aparato de Golgi contribuyen a la formación

del acrosoma, corpúsculo pseudo-secretorio modificado que se desarrolla en estrecha relación con el núcleo de la espermátide y que aparece fuertemente adherido al ápice nuclear en el espermatozoide. El aparato centriolar experimenta asimismo grandes modificaciones y se adhiere a la envoltura nuclear, desde la que desarrolla su largo flagelo de estructura característica, constituido por nueve pares de filamentos axiales y dos microtúbulos, a los que se añaden varias fibras gruesas longitudinales de origen desconocido. El segmento intermedio del flagelo (es decir la parte comprendida entre el núcleo y el *annulus* circundado de mitocondrias) está prolongado por una vaina fibrosa cuya composición y cuyo origen tampoco se conocen. También se modifican en la espermiogénesis la estructura de las mitocondrias (que se adhieren al flagelo a la altura del segmento intermedio) y otros elementos celulares específicos de las espermátides, por ejemplo, el cuerpo cromatídico, el *annulus*, el anillo perinuclear y el manguito. No se sabe todavía con certeza si los espermatozoides humanos tienen o no *perforatorium* (una estructura que se observa entre el acrosoma y el ápice del núcleo en los espermatozoides de algunos mamíferos) y casquete posnuclear. Tan grande es la complejidad de los fenómenos que se verifican durante la espermiogénesis que a veces sobrevienen incidentes y anomalías, con alteraciones de la estructura de las espermátides o los espermatozoides. Una vez terminada la metamorfosis de la espermátide, el espermatozoide se desprende de su citoplasma superfluo y queda libre en el interior del tubo seminífero; el mecanismo de ese desprendimiento del espermatozoide (espermiación) apenas se conoce todavía; parece, sin embargo, que las células de Sertoli intervienen en el proceso.

La espermatogénesis va acompañada de modificaciones bioquímicas características que se han estudiado sobre todo en animales de laboratorio. Una de las más importantes es la eliminación gradual de varias sustancias intracelulares, como glicógeno, lípidos y ácido ribonucleico. Otro fenómeno igualmente característico es la formación de ciertas isozimas insólitas durante determinadas fases del proceso espermatogénico; dos enzimas particularmente interesantes a este respecto son la isozima espermoespecífica de la lactatodeshidrogenasa y la isozima testículoespecífica de la hexoquinasa. Otra particularidad de la espermatogénesis es la biosíntesis de proteína desoxirribonucleica, sustancia que contiene tipos especiales de proteínas (protaminas e histonas). En esos procesos de biosíntesis intervienen probablemente las fosfoquinasas proteínicas.

En el epitelio seminífero del varón, como en el de otros mamíferos, las células germinativas de distintos tipos (espermatogonias, espermatocitos y espermátides) se agrupan según su grado de desarrollo. Esos grupos de células de desarrollo sincrónico constituyen por así decir sendas « generaciones »; en el interior de cada grupo, las células están unidas unas con otras por medio de puentes citoplásmicos intercelulares.

Creer algunos autores que esos puentes intercelulares intervienen en la sincronización del desarrollo de las células germinativas, aunque no se

conoce con precisión el mecanismo del fenómeno. El epitelio seminífero del hombre suele estar integrado por cinco o seis generaciones de células germinativas, que no están dispuestas al azar, sino que tienden a formar asociaciones celulares de composición fija. La sucesión regular y precisa de las distintas etapas de la espermatogénesis hace que las espermátides llegadas a una u otra fase de la espermiogénesis tiendan a aparecer en unión de espermatoцитos y espermatogonias en fases también determinadas de su desarrollo. En el caso de los animales de laboratorio, se supone que esas agrupaciones de células, que reaparecen a intervalos regulares, representan distintas fases de un ciclo evolutivo del epitelio seminífero o, si se prefiere, que forman una serie completa de las sucesivas asociaciones celulares observables en cualquier zona del citado epitelio. En el caso del hombre, es difícil determinar con precisión ese ciclo, por la heterogeneidad aparente de las agrupaciones celulares, que disimula muchas veces las asociaciones típicas y que entorpece la investigación de algunos aspectos del proceso espermatogénico, por ejemplo, la cinética de la población de espermatogonias. Ello no obstante, hay en el hombre como en todos los demás mamíferos un ciclo evolutivo del epitelio seminífero, cuya duración parece ser de unos dieciseis días.

Quiere decir eso que, en el caso del hombre, la espermatogénesis debe durar 48 días como mínimo, puesto que abarca tres o más ciclos. Está por demostrar que pueda alterarse por medios experimentales la duración de la espermatogénesis en el hombre.

3. CUESTIONES DE CITOGENETICA

3.1 La meiosis en el varón

Para obtener cromosomas meióticos por medio de biopsias testiculares, puede usarse la técnica de secado con aire o la de aplastamiento; una y otra dan resultados satisfactorios para el estudio de las células durante la diaquinesis y en la metafase I, pero no en la metafase II. Ninguno de los métodos usados hasta la fecha permite la investigación de los cromosomas del espermatoцитo en las fases leptoténica, cigoténica y paquiténica de la meiosis, pero algunos sirven, en cambio, para el estudio de ciertas metafases espermatogónicas. Todos los datos disponibles acerca de los cromosomas meióticos se han obtenido con preparaciones teñidas por las técnicas habituales (la de Giemsa y la de la orceína, por ejemplo), pero los métodos modernos de coloración en bandas permiten investigar más a fondo la estructura de esos cromosomas.

Los cromosomas meióticos en el varón normal

En los casos de espermatogénesis normal algunos autores han encontrado un promedio de 50 quiasmas por célula, con variaciones individuales comprendidas entre un mínimo de 45 y un máximo de 55.

En la espermatogénesis morfológicamente normal, se observan del 1 al 10 % de células poliploides, pero no se ha esclarecido si su formación resulta de una fusión celular o de endorreplicación, ni si debe atribuirse un significado clínico especial a esa poliploidía. La presencia de un 5 a un 20 % de células en diaquinesis o en metafase I con cromosomas X e Y separados permite suponer que la disociación se debe a la falta de apareamiento de los cromosomas o a su separación precoz. La observación de autosomas homólogos separados en la diaquinesis y en la metafase I es bastante rara (menos del 1 % de las células examinadas durante la división). La falta de apareamiento de los cromosomas sexuales y los autosomas homólogos puede impedir la disyunción, dando lugar a la formación de espermatozoides aneuploides y a la aparición de anomalías cromosómicas (trisomía o monosomía) en la progenie. Se ha comprobado que muchas de esas anomalías resultan de la falta (o la sobra) de un cromosoma paterno.

No hay ningún indicio de que las anomalías de la estructura cromosómica observadas durante la meiosis (las translocaciones, por ejemplo) se den con frecuencia apreciable en los varones de cariotipo y espermatogénesis normales. No parece, por tanto, que pueda atribuirse a ese tipo de anomalías la degeneración de las células germinativas durante la espermatogénesis en el varón normal.

Cromosomas meióticos en casos de aspermia y oligospermia con cariotipo normal

En algunos varones con detención total de la espermatogénesis en el nivel espermatocítico, las frecuencias de quiasmas y de otras irregularidades de la meiosis son muy bajas; en los varones estériles, en cambio, la frecuencia quiasmática parece, en general, semejante a la observada en los fecundos y lo mismo ocurre con las frecuencias respectivas de células en metafase espermatogónica y en diaquinesis o metafase I con complemento cromosómico poliploide. Tampoco parece que aumente en los varones estériles el número de cromosomas sexuales univalentes y de autosomas homólogos.

3.2 Esterilidad asociada con la formación de cigotos de dotación cromosómica desequilibrada

En los casos de anomalías cromosómicas pueden formarse gametos con una dotación desequilibrada de material genético. Por ejemplo, el varón portador de una translocación puede producir espermatozoides con un complemento cromosómico distinto del complemento haploide normal,

con lo que estará desequilibrado el complemento del cigoto resultante. En el ratón esas anomalías cromosómicas suelen acarrear una reducción del número habitual de crías de las camadas. También se observa una constitución cromosómica desequilibrada en una gran proporción de fetos humanos, en los casos de aborto espontáneo.

3.3 El epitelio seminífero del varón con anomalías cromosómicas

Alrededor del 5 % de los varones nacidos vivos tienen anomalías de constitución cromosómica (las más frecuentes son los cariotipos 47-XXY, 47-XYY, 47-XY 21 y diversas translocaciones equilibradas). En el único estudio en gran escala que se ha efectuado hasta la fecha sobre los cónyuges masculinos de matrimonios estériles usando técnicas de cultivo de leucocitos, se encontraron cariotipos aberrantes en el 20 % aproximadamente de los casos de azoospermia.¹ Quiere decir eso que las anomalías cromosómicas tienen intervención apreciable en la etiología de la esterilidad masculina.

Cariotipo 47-XXY (síndrome de Klinefelter)

La histología testicular del varón prepúber con síndrome de Klinefelter se caracteriza por una reducción del número de células germinativas primordiales y por una mayoría de tubos seminíferos en los que sólo hay células de Sertoli. En la pubertad casi todos los tubos se hialinizan por completo. En los varones adultos de este cariotipo no hay epitelio seminífero en casi ningún tubo ni otras células que las de Sertoli en la mayoría de los tubos sin hialinizar.

Cariotipo 47-XYY

Según los resultados de investigaciones recientes la espermatogénesis es normal en un 20 % de los varones de este cariotipo ; en los restantes, se observan grandes anomalías del epitelio seminífero. Los tubos con detención de la espermatogénesis en el nivel espermatocítico son más frecuentes en los varones de cariotipo XYY que en los varones estériles de complemento cromosómico normal. No hay, sin embargo, ninguna anomalía de la histología testicular que pueda considerarse patognomónica del cariotipo XYY.

Trisomía-22 (síndrome de Down)

En los varones con síndrome de Down la espermatogénesis suele ser muy deficiente. Las lesiones que se observan en estos casos son las mismas

¹ Kjessler, B. (1971) *Chromosomes and gametic output in 1000 infertile males*, en *Excerpta Medica International Congress Series*, N° 2346, Amsterdam, Excerpta Medica, pág. 446.

de los varones oligospermicos de constitución cromosómica normal: abundan bastante los tubos seminíferos con células de Sertoli exclusivamente o con un corto número de espermatogonias.

Otras aberraciones cromosómicas

Se han señalado casos de espermatogénesis normal y de espermatogénesis anormal en varones con traslocaciones equilibradas y con otras anomalías cromosómicas.

4. REGULACION ENDOCRINA

4.1 Células de Leydig

Secreción

Desde el punto de vista cuantitativo la testosterona es el más importante de los esteroides sintetizados por las células de Leydig: el volumen diario de secreción, que es del orden de 7 mg, puede determinarse midiendo el contenido de testosterona de la sangre eferente. La concentración plasmática de testosterona aumenta cuando ha terminado la diferenciación morfológica de las células de Leydig o inmediatamente antes y disminuye al comienzo de la senectud. Menos importante es el volumen diario de secreción de otras hormonas transformables en testosterona en distintos tejidos; en el caso de la dihidrotestosterona, por ejemplo, la secreción diaria no pasa de 200 µg/24 horas. La secreción testicular de estradiol (de 10 a 15 µg/24 horas) no llega a representar ni una tercera parte del volumen total de formación de esa hormona en el organismo del varón normal.

Regulación

La función reguladora de las células de Leydig en la secreción de hormona luteinizante (HL) se ha demostrado sin lugar a dudas en experiencias de ablación y reposición con gonadotrofina coriónica humana (GCH) y, en fecha más reciente, con hormona luteinizante humana (HLH). Hay, sin embargo, indicios de que este sistema de regulación puede estar influido por otros factores; se ha observado, por ejemplo, que en el conejo la hormona foliculoestimulante (HFE) tiene una acción sinérgica con la HL en la estimulación funcional de las células de Leydig. En el ratón, la prolactina estimula la síntesis testicular de ésteres colesterínicos e intensifica por tanto la acción de las células de Leydig. Algo parecido sucede en el caso de la rata macho, en el que HL y prolactina se sinergizan en la regulación de la síntesis de testosterona. Bien pudiera ocurrir, por tanto, que la simple

retroacción negativa postulada entre la HL y la testosterona no bastara para explicar por completo la relación entre el sistema hipofisario-hipotalámico y la célula de Leydig.

Desde el punto de vista bioquímico, el mecanismo de regulación funcional de la célula de Leydig presenta las mismas características de otras interacciones semejantes entre células y polipéptidos hormonales. La HL y la GCH, por ejemplo, se enlazan en el testículo con receptores específicos de afinidad elevada y baja capacidad y activan la formación de adenilciclasa; el enlace de la GCH con sus receptores apenas resulta influido si se extraen de la hormona el ácido siálico o la galactosa. Los estudios sobre el mecanismo de acción de la HL indican que, como en el caso de la hormona adrenocorticotrófica (ACTH), la formación de monofosfato cíclico de adenosina (MFCA) aumenta la transformación de colesterol en pregnenolona (el primer esteroide de la secuencia de biosíntesis).

4.2 Secreción de HL

No se han esclarecido todavía los mecanismos de acción de los esteroides sobre la secreción hipofisaria de HL. Es casi seguro que lo mismo los andrógenos que los estrógenos puedan suprimir esta secreción, aunque acaso hayan de transcurrir varios días para que la supresión sea total. En opinión de algunos autores, la influencia de los andrógenos sobre los receptores hipotalámicos, sería efecto de su transformación en estrógenos, pero se ha observado que la formación de testosterona resulta suprimida en el hombre por la acción de andrógenos no aromatizables, uno de los cuales — la dihidrotestosterona — disminuye la secreción de HL en la rata macho. Se ha comprobado, por otra parte, que la administración de grandes dosis de cualquier andrógeno reduce invariablemente la concentración plasmática de HL a niveles comprendidos entre el 10 y el 30 por ciento de los registrados en testigos.

Sigue investigándose la naturaleza de la regulación hipotalámica de la HL. Como es sabido la formación de esta hormona es desencadenada por otra (la hormona desencadenante de la HL, o HD-HL en abreviatura). La sensibilidad de la hipófisis a la presencia de esta última hormona está condicionada por el equilibrio endocrino; la HD-HL, por ejemplo, es menos activa en los animales tratados con grandes dosis de andrógenos. En el hombre, la secreción de HL sigue un ciclo nictemeral sujeto a variaciones espontáneas que no guardan relación con factores susceptibles de medida como la iluminación, la alimentación, la actividad, la rapidez de los movimientos oculares, el sueño, etc. Esas variaciones contrastan con la relativa regularidad de la secreción de HFE a lo largo del día. Es indudable que el sistema nervioso central puede ejercer alguna influencia en la secreción de HL, que resulta estimulada por la cópula en la rata macho y en el conejo y por la simple presencia de una vaca en el toro. A la inversa, los traumatismos

mos quirúrgicos o psíquicos reducen en el hombre las concentraciones de HL y de testosterona.

4.3 Tubos seminíferos

Síntesis de esteroides

Aun exentos en apariencia de células de Leydig, los tubos seminíferos de la rata macho pueden desencadenar *in vitro* la síntesis de testosterona en presencia de los esteroides precursores. No se conoce, sin embargo, la importancia cuantitativa que pueda tener *in vivo* este fenómeno en ninguna especie. En los varones cuyos tubos seminíferos contienen únicamente células de Sertoli, la concentración plasmática de testosterona es normal, lo que indica que las espermatogonias y su descendencia no desempeñan un papel muy importante en la secreción de esa hormona. No se sabe cuál pueda ser la intervención de las células de Sertoli. La intensificación del efecto de la HL sobre la formación de testosterona en presencia de HFE podría ser consecuencia de la acción de esta última hormona sobre el tubo seminífero. Es verdad que éste no puede sintetizar la testosterona partiendo del colesterol, pero no hay que descartar que los esteroides precursores de la hormona penetren en el tubo. Se sabe, en cambio, que la metabolización de la testosterona en dihidrotestosterona (que es probablemente el andrógeno « activo » intracelular) se verifica en el tubo seminífero.

Espermatogénesis

Por distintas razones, entre las que destacan las variaciones interespecíficas, los errores de dosificación o de momento de administración de hormonas, el uso de hormonas proteínicas con impurezas, las diferencias en las condiciones de experimentación y la dificultad de estudiar cuantitativamente el proceso de la espermatogénesis, el problema de la regulación hormonal de ese proceso sigue siendo una cuestión controvertida. Se ha observado, sin embargo, que en la rata macho y en el macho cabrío ni la administración ni la interrupción de un tratamiento hormonal modifican en nada la duración de ninguna de las etapas de la espermatogénesis.

Antes de la madurez sexual, y después si se practica la hipofisectomía, la administración de HFE, de HL o de testosterona desencadena el proceso de espermatogénesis en la rata macho. Como en ausencia de HFE lo que probablemente estimula el andrógeno en la citada especie es la primera fase del desarrollo del epitelio germinal, se ha puesto en tela de juicio la función de la hormona foliculoestimulante en ese proceso; los datos disponibles permiten suponer que la HFE es indispensable más bien para la conversión de los espermatocitos en espermátides y para la de éstas en espermatozoides. En el hombre, en cambio, la presencia de HFE es necesaria para que empiece

la espermatogénesis en los casos de hipogonadotrofia y para que se reanude la formación de esperma en algunos adultos hipofisectomizados, pero es discutible que la hormona intervenga en las demás fases del proceso. En algunos casos de hipofisectomía y de hipogonadismo hipogonadotrófico, la administración de gonadotrofina coriónica humana (GCH) ha sido suficiente para restablecer la espermatogénesis, pero antes de sacar de ese resultado la conclusión de que la HFE es innecesaria debe tenerse en cuenta que la cantidad de hormona imprescindible para la espermatogénesis puede ser muy pequeña y que la hipofisectomía rara vez da lugar a la desaparición total de las gonadotrofinas urinarias.

Para la continuación del proceso de espermatogénesis no basta la HFE, sino que parece imprescindible además una elevada concentración local de andrógeno. La observación de que en el varón prepúber los tumores testiculares de células intersticiales desencadenan la espermatogénesis en los tubos seminíferos peritumorales abona esa hipótesis de la necesidad de una concentración local elevada de andrógeno. La misma conclusión se desprende de las experiencias de implantación intratesticular de testosterona en ratas machos o en monos hipofisectomizados, tratamiento que mantiene, en efecto, la espermatogénesis en las inmediaciones del lugar de implantación. También se desencadena o se restablece la espermatogénesis en la rata macho hipofisectomizada o sexualmente inmadura aumentando la concentración hemática de testosterona mediante la administración de grandes dosis del andrógeno, pero en este caso la espermatogénesis sólo puede considerarse normal desde el punto de vista cualitativo, ya que el número de espermatogonias y de espermatozoides maduros es más bien bajo. En cambio, la administración de HFE y de HL promueve la maduración completa de los espermatozoides, seguramente por efecto de la elevada concentración intratesticular de testosterona. Todo permite suponer, por tanto, que la presencia de un depósito de andrógeno en el testículo, con la elevada concentración intratesticular resultante, desempeña un papel de gran importancia para el desarrollo adecuado y completo de la espermatogénesis.

En un hombre con hipogonadismo hipogonadotrófico tratado con HFE y GCH se obtuvo una espermatogénesis cuantitativamente normal, resultado que no había podido conseguirse con la administración de HFE y andrógeno. Esa diversidad de efectos del andrógeno en la rata macho y en el varón podría quizá atribuirse a la considerable diferencia de las dosis administradas en uno y otro caso.

Apenas se ha estudiado la interacción entre la HFE y los tubos seminíferos. En estudios efectuados por dos técnicas distintas se han encontrado en los tubos depósitos de HFE marcada y en otra investigación por microscopía electrónica se ha comprobado la presencia de la hormona en las células de Sertoli. La HFE desencadena la síntesis proteínica en el testículo, como demuestran la incorporación de aminoácidos a proteínas y polirribosomas

y el aumento de la síntesis de ARN nuclear marcado. Algunos autores piensan que en la acción de la HFE sobre la fase inicial del proceso podría intervenir una mediación del MFCA (monofosfato cíclico de adenosina).

4.4 Secreción de HFE

El mecanismo regulador de la secreción de HFE no se conoce tan bien como el de la secreción de HL. El aumento de la concentración plasmática en ciertas anomalías de los tubos seminíferos (aplasia de células germinativas, síndrome de Klinefelter, lesiones testiculares de irradiación, oligospermia extrema y lesiones medicamentosas de elementos germinales) pone de manifiesto la influencia del epitelio germinal en la secreción de la hormona. En las ratas machos afectas de criptorquidia se observa asimismo un aumento de la concentración plasmática de HFE, acompañado de lesiones de los tubos seminíferos. No se conocen, sin embargo, la naturaleza ni la localización anatómica de los factores tubulares que influyen en la secreción de la hormona.

Los andrógenos modifican la secreción de HFE. En la rata macho, la administración de testosterona y dihidrotestosterona en dosis farmacológicas inhibe casi por completo esa secreción y la de HL. En el hombre, el aumento de la concentración de testosterona al 200 % de su nivel fisiológico hace disminuir en un 50 % aproximadamente las concentraciones plasmáticas de HFE y de HL. Las lesiones de células germinativas que no alteran el buen funcionamiento de las células de Leydig hacen aumentar el nivel plasmático de HFE, pero en proporción menor que la observada en varones castrados. Es evidente, pues, que los andrógenos tienen una función reguladora en la secreción de HFE, proceso que en los niveles fisiológicos de concentración de esteroides no es más sensible a la acción de los estrógenos que a la de los andrógenos, con lo que resulta probablemente insostenible la hipótesis de que el factor principal de regulación sea en este caso un estrógeno.

5. FUNCION EPIDIDIMARIA : MADURACION Y ALMACENAMIENTO DE ESPERMATOZOIDES

La maduración de los espermatozoides en el epidídimo se ha estudiado muy a fondo en muchas especies de mamíferos. Se sabe, por ejemplo, que casi todos los espermatozoides presentes en el testículo y en los túbulos eferentes o en la parte proximal de la cabeza del epidídimo son incapaces de fecundar el óvulo, mientras que los del tramo distal del conducto, es decir, los que están en la parte inferior del cuerpo epididimario y en la cola del órgano, pueden hacerlo si penetran en el tracto genital femenino. No ha sido posible, por razones evidentes, determinar en el caso del hombre

si los espermatozoides del epidídimo tienen aptitud para fecundar, pero son cada vez más abundantes los indicios clínicos y morfológicos de que la maduración del espermatozoide humano se verifica efectivamente en ese órgano. Fisiológicamente hablando, cabe suponer por tanto que el epidídimo cumple la misma función en la especie humana que en las demás especies de mamíferos de la subclase *Eutheria* (mamíferos placentarios). No quiere decir esto, sin embargo, que los resultados obtenidos en una especie puedan considerarse automáticamente aplicables en otra, pues lo probable es que haya variaciones interespecíficas de reactividad a las condiciones experimentales.

Se olvida con frecuencia que en el hombre el epidídimo tiene alrededor de seis metros de longitud, circunstancia que debiera tenerse muy en cuenta siempre que se estudien la frecuencia de la eyaculación, el transporte del esperma y los efectos de la vasectomía. La cola del epidídimo, que tiene una capacidad bastante grande y paredes elásticas, es el depósito principal de espermatozoides maduros antes de la eyaculación. En la mayoría de los mamíferos la reserva de esperma almacenada en la cola del epidídimo disminuye muy poco en cada eyaculación; para que los espermatozoides no eyaculados conserven su aptitud fecundante, es necesario, por tanto, que las condiciones de esta parte del órgano permitan su supervivencia prolongada. Dos procesos principales caracterizan la función del epidídimo: la maduración de los espermatozoides y su almacenamiento. Factor importante a este respecto, desde el punto de vista clínico, es la velocidad de tránsito de los espermatozoides por el conducto epididimario.

5.1 Maduración del espermatozoide en el epidídimo

En el epidídimo, el desarrollo gradual de la aptitud fecundante de los espermatozoides va acompañado de cambios morfológicos y físicos que constituyen el proceso de maduración. En realidad, este proceso empieza en el testículo y continúa después que los espermatozoides se han desprendido de las células de Sertoli y pasan al sistema de túbulos eferentes. Cabe decir, pues, que la maduración empieza mientras el espermatozoide está todavía en el tubo seminífero y continúa en el sistema eferente y en el epidídimo; en realidad, en algunos vertebrados inferiores, en los que el testículo tiene un conducto central de grandes dimensiones, la maduración del esperma es probablemente del comienzo al fin un proceso testicular. En las especies en que ese canal se ha transformado en una red relativamente pequeña de canalículos aglomerados (la red de Haller) la maduración del esperma ha pasado a ser en buena parte un proceso extragonádico y sus últimas etapas se desarrollan en el epidídimo. No deja de ser interesante recordar que este conducto formaba parte originariamente del aparato urinario y que cabe, por tanto, atribuirle funciones más complicadas que las de un

simple tubo de tránsito, tesis que abonan hasta la saciedad las características histológicas, histoquímicas y, sobre todo, citológicas del órgano.

Los factores que intervienen en la maduración epididimaria del esperma no se conocen, sin embargo, con la debida precisión, aunque se sabe que a su paso por el epidídimo el espermatozoide madurescente experimenta una serie de transformaciones, entre ellas la adquisición de motilidad *in vitro*, diversas variaciones morfológicas (por ejemplo, la emigración de la gotícula protoplásmica del cuello al extremo terminal del segmento intermedio y, en algunas especies, la contracción o la condensación del acrosoma), modificaciones físicas (aumento de la densidad específica, variaciones de la capacidad de reflexión de la luz, de la permeabilidad para ciertos colorantes, de la movilidad electroforética y de la autoaglutinación) y alteraciones nucleares claramente discernibles. Tampoco se conoce bastante la relación que hay entre esas modificaciones y la aptitud fecundante del espermatozoide ni se ha determinado si la maduración es un proceso intrínseco de éste (y, por tanto, de determinación temporal) o si depende de factores extrínsecos (las condiciones del medio luminal del epidídimo), pero hay razones para suponer que se trata de un proceso de interacción entre factores intrínsecos y extrínsecos.

5.1.1 *Estudios sobre el espermatozoide*

Durante el proceso de maduración, los espermatozoides experimentan modificaciones, no sólo químicas, sino también superficiales, que deberían estudiarse con más detenimiento.

5.1.2 *Estudios sobre el medio epididimario*

Los datos disponibles sobre la composición química del líquido epididimario en las distintas porciones del epidídimo son muy fragmentarios. La mayoría de los investigadores se han limitado, en efecto, al estudio de uno o dos componentes y, por otra parte, es extremadamente difícil obtener muestras de líquido exento de células, a no ser que se utilicen animales domésticos. Es necesario, por tanto, perfeccionar los métodos de canulación del conducto epididimario para que puedan analizarse muestras obtenidas en mayor número de especies, incluso en la humana, si fuera posible.

Para estudiar los factores que determinan las condiciones del medio epididimario habrá que investigar la fisiología de las células que constituyen la túnica interior del epidídimo, cuya intervención es muy importante en la formación del líquido luminal.

Aunque se ha comprobado la presencia de 3-2-hidroxi-esteroide-deshidrogenasa en los espermatozoos del epidídimo y se sabe que el líquido testicular tiene una concentración bastante elevada de testosterona, no hay muchas razones para suponer que los andrógenos influyan directamente en la maduración epididimaria del espermatozoide. A juzgar por los datos

disponibles, es mucho más importante la influencia de los esteroides sobre las células de la túnica interior del epidídimo.

Otra cuestión que los investigadores han desdeñado es la del efecto que tiene el contenido del conducto epididimario sobre esas células de revestimiento, en cuya actividad funcional es de suponer que influyan el número o la concentración de los espermatozoides o la duración de su tránsito. Es seguro, en cualquier caso, que la abundancia de espermatozoides degenerados o la acumulación de líquido en cualquier trecho del conducto modifica la morfología (y quizá la actividad) de las citadas células.

Las investigaciones de fisiología del epidídimo deberían hacerse también extensivas al estudio detenido de la circulación epididimaria y de la red vascular del órgano.

Sobre el tiempo que los espermatozoos tardan en madurar no se tienen más que ideas muy vagas, que convendría mucho precisar por uno u otro medio, como convendría que se establecieran métodos adecuados para desencadenar ese proceso *in vitro*. En cualquier caso, el tiempo de maduración *in vivo* guarda relación muy estrecha con la duración y las condiciones del tránsito epididimario del esperma.

5.1.3 Estudios sobre el tránsito epididimario de los espermatozoides

Como en el epidídimo los espermatozoides no tienen o apenas tienen motilidad importa estudiar la regulación de los movimientos peristálticos del conducto que los llevan hasta la cola del órgano; también sería muy útil conocer a fondo la intervención del sistema nervioso autónomo en ese mecanismo, y convendría, por tanto, que se investigara la influencia que sobre él ejerce la frecuencia de las eyaculaciones, asunto muy controvertido todavía. El esclarecimiento de esta cuestión tendría gran importancia para el conocimiento cabal del proceso de maduración del espermatozoide y para el perfeccionamiento de los métodos de regulación de la fecundidad.

5.2 Almacenamiento de los espermatozoides

Importa esclarecer las condiciones que permiten al espermatozoide conservar su aptitud fecundante durante el almacenamiento en la cola del epidídimo. En ausencia de andrógenos, la aptitud funcional de los espermatozoides no tarda en desaparecer, probablemente por efecto de modificaciones considerables de la composición química del medio líquido. Es posible también que la viabilidad del espermatozoide resulte afectada por otros factores (la temperatura, por ejemplo), aun cuando no cambie la composición de ese medio. Para esclarecer completamente las condiciones de conservación del esperma en el epidídimo será necesario disponer de datos más precisos sobre la presión de oxígeno en la luz del conducto epididimario y sobre la presión osmótica del líquido luminal.

Los espermatozoides no sobreviven indefinidamente en el tracto genital masculino y, en caso de ablación de los testículos, desaparecen muy pronto por completo, aun en las partes del tracto que han quedado enteramente aisladas por efecto de una ligadura anterior. No se conocen los mecanismos de este fenómeno ni se sabe con certeza si aparecen también en los varones normales, en caso de inactividad sexual prolongada o de vasectomía. Hay que estudiar la reacción que suscitan esas situaciones en distintas especies, particularmente en el hombre, pero acaso no esté de más señalar que no se han observado en los animales de experimentación indicios importantes de fagocitosis clásica de espermatozoides en el epidídimo.

6. VAS DEFERENS

El *vas deferens* del hombre mide alrededor de 45 cm de largo y 2,5 mm de diámetro; su mucosa de revestimiento es un epitelio columnar pseudoestratificado, cuyas células superficiales, muy alargadas, tienen estereocilios y llegan a la *lamina propria*. Exteriormente, se observa una pared muscular bien desarrollada que consta de tres capas de delimitación no muy precisa: la interior y la exterior de fibras longitudinales y la intermedia de fibras circulares. No se han determinado con bastante precisión en el caso del hombre el diámetro interior del conducto y sus límites de variabilidad, ni la morfología sagital y la histología de sus distintas porciones. De un estudio inédito sobre piezas de autopsia y de vasectomía se desprende que la luz del conducto deferente humano es de $0,55 \pm 0,11$ mm y que hay diferencias bastante considerables, no sólo de un individuo a otro, sino de la porción izquierda a la derecha y de la proximal a la distal. No se dispone de datos precisos acerca de las trayectorias y la configuración de la red vascular, de las vías de evacuación linfática ni de la inervación; tampoco se conoce la importancia que tiene una red de inervación intacta para el buen funcionamiento del conducto deferente en el hombre.

La observación *in vitro* de segmentos de *vas deferens* humano ha puesto de manifiesto una motilidad espontánea con contracciones de frecuencia creciente desde la porción epididimaria hasta la uretral. Es posible que esa motilidad guarde relación con las diferencias de la concentración de epinefrina en los distintos trechos del conducto; en cualquier caso, la observación es congruente con lo que se sabe acerca de la intervención del simpático en la regulación de las emisiones seminales. Todavía no se ha dilucidado, en cambio, qué papel desempeñan en el tránsito de los espermatozoides por el *vas deferens*, las aminas biogénicas y las hormonas segregadas durante la eyaculación. Es necesario, por tanto, investigar a fondo el mecanismo del proceso eyaculatorio y su regulación en el hombre.

También son muy escasos los datos disponibles sobre la actividad secretoria y la capacidad de almacenamiento del conducto deferente y

sobre su relación con la motilidad y con los procesos metabólicos del espermatozoide.

Como la investigación de los efectos de la vasectomía podría esclarecer más de un aspecto del proceso reproductivo, acaso no sea inútil examinar la cuestión con algún detenimiento. La disminución progresiva de la producción de esperma en sucesivas eyaculaciones de los varones vasectomizados permite suponer que la velocidad de desaparición de los espermatozoides corresponde verdaderamente al agotamiento de una reserva; de ahí que para la obtención de una aspermia clínica después de la vasectomía sea probablemente más importante el número de eyaculaciones que el intervalo entre eyaculación y eyaculación. No se sabe, sin embargo, si en la porción distal del conducto se desarrollan procesos de autólisis y destrucción de espermatozoides. El vaciamiento casi completo del conducto después de la vasectomía sobreviene al cabo de 8 a 15 eyaculaciones.

Apenas se conocen los efectos de la vasectomía sobre las funciones del testículo, el epidídimo y los órganos genitales accesorios del hombre ni se dispone de ningún trabajo publicado sobre exámenes histológicos de biopsias testiculares tomadas antes y después de la intervención. La reaparición de espermatozoides con motilidad en el semen, después de restablecida la continuidad del conducto en los casos de obturación congénita y, en algunos varones vasectomizados, al cabo de varios años de la intervención, indica que la oclusión no suprime por completo la espermatogénesis, pero nada se sabe acerca de las posibles alteraciones cuantitativas de la formación de esperma en esos casos. Los estudios efectuados sobre las consecuencias de la oclusión vasal o de la vasectomía en animales son contradictorios; unos autores afirman que la intervención no modifica para nada la histología testicular mientras que otros han observado fenómenos de degeneración incipiente del tejido germinal, seguidos de regeneración parcial o completa. Para un tercer grupo, el proceso de degeneración es de extensión mediana o grande. Esas discrepancias pueden resultar del lugar preciso de la oclusión y del tiempo transcurrido entre la vasectomía y la observación experimental de sus efectos. Cuanto más cerca esté de los túbulos eferentes el lugar de obstrucción, tanto mayores serán las probabilidades de lesión testicular. El efecto de la vasectomía varía también de una especie a otra, probablemente por las diferencias de adaptabilidad del epidídimo y del *vas deferens*.

No se ha investigado en el hombre lo que ocurre después de la vasectomía con los espermatozoos del epidídimo y de la porción proximal del conducto deferente ni se ha evaluado debidamente la importancia respectiva de los fenómenos de autólisis y de fagocitosis en la eliminación de esa reserva de esperma.

También deberían investigarse en el hombre los efectos de la vasectomía y de la oclusión del conducto deferente sobre la función epididimaria, especialmente por lo que respecta a la maduración de los espermatozoides. Los

escasos estudios efectuados en animales y en el hombre no permiten determinar si la vasectomía altera o no las funciones de los órganos genitales accesorios.

7. ANALISIS DE SEMEN

7.1 Los análisis de semen como indicadores de la función gametogénica del testículo

Los estudios sobre la base fisiológica de la espermatogénesis, sobre el transporte del espermatozoide y sobre el efecto de los medicamentos y de otros factores en esos procesos pueden efectuarse en el caso del hombre por un método extraquirúrgico: los análisis seriados de semen. Es de advertir que esos análisis ponen de manifiesto procesos testiculares acaecidos varias semanas antes, pues hay que tener en cuenta el tiempo consumido en la espermatogénesis, en el desarrollo de la función epididimaria, en el transporte del espermatozoide, en su maduración, en su almacenamiento, en su eliminación (posiblemente por reabsorción) y en su tránsito por el conducto deferente.

7.1.1 *Número de espermatozoides*

De los recientes estudios comparativos sobre la producción de espermatozoides en el hombre antes y después de la vasectomía se desprende que la mayoría de los espermatozoides de una eyaculación normal (hasta un 75 %) vienen del epidídimo. Esos datos abonan la antigua tesis (basada en estudios sobre el efecto de la frecuencia de emisión en la producción de espermatozoides) de que el factor más determinante del número de espermatozoides emitidos en una eyaculación es la magnitud de la reserva de espermatozoides disponible en los epidídimos y en los conductos deferentes. Las muestras obtenidas en casos de eyaculaciones poco frecuentes indican sobre todo la magnitud de la reserva extragonádica de espermatozoides y no el volumen de formación testicular de gametos y son por tanto de escasa utilidad para la investigación. Otros estudios efectuados en el hombre y en el toro indican a su vez que la producción diaria de espermatozoides no puede evaluarse mientras no se haya agotado esa reserva por efecto de eyaculaciones repetidas. La producción diaria puede considerarse equivalente al número de espermatozoides presentes en las eyaculaciones de un día, después de agotada la reserva extragonádica de espermatozoides; ese valor puede utilizarse, en las condiciones antedichas, como índice expresivo del número de espermatozoides formados en los testículos y transportados a los epidídimos en el espacio de 24 horas. Restando de la formación testicular de espermatozoides la merma epididimaria del número de espermatozoides formados, se obtendrá, por tanto, el volumen diario de producción neta de espermatozoides, siempre que, según queda dicho, se haya agotado previamente la reserva extragonádica.

Se está investigando en el hombre y en distintos animales la relación que hay entre la frecuencia de eyaculación y las funciones de transporte, maduración, almacenamiento y eliminación del esperma, y la que existe entre esas cuatro funciones del epidídimo. En el caso del toro y del conejo (pero no en el caso del hombre, sobre el que todavía no se tienen datos suficientes) se ha observado que la rapidez de eliminación epididimaria de espermatozoides aumenta con el volumen de esperma almacenado en el epidídimo.

De varios estudios recientes se desprende que el tiempo normal de tránsito de los espermatozoides humanos entre el testículo y la salida de la uretra es del orden de 12 días, con extremos de 1 y de 21 días. Indican esos datos que la frecuencia de eyaculación influye en la velocidad del tránsito epididimario de los espermatozoides y, por consiguiente, en la rapidez de la maduración espermática, pues de otra manera aparecerían en la eyaculación abundantes espermatozoides inmaduros, cosa que no ocurre en el caso del hombre, en el del toro ni en el del conejo. Sobre esta cuestión habría que efectuar nuevos estudios experimentales.

Lo mismo en el hombre que en otros animales, la frecuencia de las eyaculaciones influye también en el volumen de éstas y, a juzgar por datos recientes, en el volumen de producción de esperma (número de espermatozoides). Este último efecto es independiente de la producción de líquido seminal, con la que no debe confundirse; a juzgar por los datos citados, pueden variar en los casos de eyaculación muy frecuente las proporciones en que entran las distintas secreciones de las glándulas accesorias en la composición del líquido seminal. Se sabe además que en algunas especies la actividad secretoria de esas glándulas (próstata y vesícula seminal) está influida por la frecuencia de eyaculación.

El semen humano se caracteriza por una gran variación individual de la concentración de esperma (número de espermatozoides por ml y por eyaculación). No se ha determinado la relación que hay entre la concentración de esperma y la fecundidad del varón, pero ésta disminuye en los casos de concentración baja (menos de 20 millones de espermatozoos por ml).

7.1.2 *Motilidad de los espermatozoides*

La motilidad del espermatozoide *in vitro* se considera como un índice expresivo de su viabilidad *in vivo*, pero no se ha demostrado todavía que esa suposición sea fundada en el caso del hombre. También, se considera por extensión, que la motilidad está relacionada con la aptitud fecundante, aunque tampoco se ha demostrado en este caso que haya entre las dos propiedades relación de causa a efecto. Entre las variables que influyen en la motilidad están la forma de obtención, transporte y conservación de las muestras de semen, los métodos de preparación e incubación de las extensiones y la temperatura.

7.1.3 *Morfología de los espermatozoides*

Las clasificaciones morfológicas de los espermatozoides humanos suelen basarse en la distinción entre células « normales » y « anormales » ; estas últimas se califican de « demasiado grandes », « demasiado pequeñas », « duplicadas » o « amorfas », según los resultados de un examen microscópico de 100 ó 200 espermatozoides y según la idea que se haga el observador de la forma « normal », « ordinaria » o « perfecta », pues esas distinciones no se basan en ningún criterio comúnmente admitido. Hay correlación estadística entre los porcentajes elevados de formas anormales y los casos de subfecundidad.

7.2 **Evaluación bioquímica del estado funcional de los órganos genitales accesorios en el varón**

En el estudio de los procesos reproductivos del varón y más especialmente de la eyaculación y de la actividad secretoria de los órganos genitales accesorios, los métodos bioquímicos son de gran utilidad para determinar las condiciones cualitativas del semen. A continuación se examinan algunos casos de aplicación de métodos bioquímicos a los estudios sobre fisiología de la reproducción en el varón.

7.2.1 *Relaciones entre motilidad, metabolismo y aptitud fecundante*

La calidad del semen está normalmente en razón directa de la concentración de espermatozoides de gran motilidad y de intensa actividad metabólica. Hay sin embargo casos de espermatozoides infecundos de motilidad normal ; aunque las causas de esta situación no se conocen todavía, parece que va acompañada de alteraciones químicas de la proteína desoxirribonucleica o del complejo lipoglicoprotéico acrosómico.

En lo que respecta a la proteína desoxirribonucleica del espermatozoide, los datos obtenidos en estudios sobre animales indican que, contra lo que suponían ciertos autores, la anomalía química no es una alteración del contenido de ADN propiamente dicho, sino que resulta de la acción de dos factores : i) la variación de los enlaces químicos entre el ADN y las nucleoproteínas y ii) las modificaciones de la composición de éstas (es decir de su contenido de distintos aminoácidos).

En lo que al acrosoma se refiere, el descubrimiento reciente de que este orgánulo es un lisosoma modificado abre nuevas perspectivas a las investigaciones sobre la relación que guardan sus alteraciones estructurales y enzimáticas con ciertas formas de infecundidad masculina. Los investigadores se interesan mucho en la actualidad por determinadas enzimas acrosómicas (hialuronidasa, proteinasas, esterasas y glucosidasas), algunas de las cuales, sobre todo la hialuronidasa y la llamada « enzima tripsinoide »

intervienen directamente, según parece, en la dispersión del *cumulus oophorus* y en la penetración de la zona pelúcida en el momento de la fecundación.

En el segmento intermedio del flagelo, que se caracteriza por su elevado contenido de lípidos, principalmente plasmalógeno y lecitina, están el sistema citocrómico, además de distintas coenzimas (entre ellas el trifosfato de adenosina) y de enzimas glicolíticas y respiratorias, incluso la isozima espermoespecífica de la lactato-deshidrogenasa. Las fibrillas de la cola contienen adenosín-trifosfatasa, enzima que permite el traspaso de la energía química del trifosfato de adenosina a los elementos contráctiles del órgano y a la que, por consiguiente, debe el espermatozoide su motilidad.

El metabolismo seminal, expresado por los índices de fructólisis anaerobia y aerobia, de absorción de oxígeno del semen entero y de respiración endógena del espermatozoide, guarda en general más relación con la motilidad que con la aptitud fecundante. Convendrá, pues, proceder a una evaluación crítica de la tesis sostenida por algunos autores que postulan un aumento de la actividad metabólica de los espermatozoides durante el periodo de «capacitación».

7.2.2 Evaluación del estado funcional de los órganos genitales accesorios

En el varón normal, el análisis químico del semen permite determinar con precisión extrema el estado de funcionamiento de los distintos órganos genitales accesorios y la proporción exacta en que sus respectivas secreciones entran en la composición del semen eyaculado. Las determinaciones cuantitativas del contenido de fructosa, enositol y prostaglandinas y de ciertas proteínas y enzimas pueden servir de criterio para la evaluación del estado funcional de la vesícula seminal, y las de fosfatasa ácida, ácido cítrico y otras proteínas permiten apreciar la normalidad de la función secretoria de la próstata. Las secreciones específicas de otros órganos accesorios se conocen con menos precisión pero, por analogía con los datos disponibles sobre distintos animales de experimentación, sería seguramente posible establecer una serie completa de análisis para la evaluación de otros « indicadores químicos » (tomando como base, por ejemplo, las determinaciones de ácido glutámico, carnitina, acetilcarnitina, hipotaurina, glicerilfosforilcolina, glicerilfosforilinositol y ácido siálico), que permitirían una apreciación cuantitativa de la función secretoria de distintos órganos (testículo, epidídimo, glándulas de Cowper y de Littre).

Se ha estudiado muy a fondo la composición química de las secreciones de varios órganos genitales en los machos de muchas especies de mamíferos (principalmente animales domésticos), pero son relativamente escasas las investigaciones del mismo tipo efectuadas en el hombre sobre las secreciones « puras » del epidídimo, la ampolla de Henle, la próstata, la vesícula seminal y el bulbo de la uretra. Esas investigaciones son muy necesarias y para

efectuarlas deberán tomarse en consideración las grandes variaciones individuales observadas en el tamaño y en la capacidad de almacenamiento de los órganos genitales accesorios del varón.

Para evaluar el estado funcional del aparato genital del varón hay que tener en cuenta asimismo la interacción de las distintas secreciones de órganos accesorios, cuando entran en contacto unas con otras en el momento de la eyaculación. Casos interesantes de esa interacción son la coagulación y la licuefacción espontáneas del semen humano eyaculado, fenómeno en el que intervienen varias enzimas proteolíticas. Cualquier deficiencia de ese sistema enzimático tiene consecuencias patológicas (por ejemplo, incapacidad del semen coagulado para licuarse).

7.2.3 *Aplasia y procesos inflamatorios del aparato genital masculino*

En el varón, las ampollas de Henle y las vesículas seminales vierten en el canal uretral por medio de los conductos eyaculadores, cuya falta o cuya oclusión son causas de esterilidad aun en los casos en que el testículo conserva su actividad gametogenética y androgénica. En esos casos no hay en la eyaculación ni esperma ni fructosa, pero se encuentran a veces cantidades anormalmente grandes de secreciones prostáticas, evidenciadas por concentraciones muy altas de fosfatasa ácida y de ácido cítrico.

Otros defectos anatómicos, por ejemplo, la falta congénita de vasos deferentes o la fibrosis quística modifican también la composición del semen, en el que se observan en estos casos azoospermia y ausencia de fructosa, unidas por lo general a concentraciones muy altas de secreciones prostáticas.

Los procesos inflamatorios de los testículos y de los órganos genitales accesorios pueden ocasionar también alteraciones importantes de la composición del semen, en lo que respecta no sólo al esperma sino también al líquido seminal. En algunos animales la orquitis inhibe la espermatogénesis y da lugar a una suspensión pasajera de la actividad secretoria de los órganos accesorios. En el hombre las afecciones inflamatorias de los órganos genitales, especialmente de la próstata, pueden modificar sensiblemente las propiedades electroforéticas de las proteínas del líquido seminal. Lo mismo esas propiedades que las características inmunoelectroforéticas del líquido seminal humano suscitan cada vez más interés por su importancia para el diagnóstico de las anomalías del semen, especialmente las debidas a prostatitis agudas o crónicas. Es de notar a ese respecto que la inflamación de cualquier parte del aparato genital del varón puede tener efectos perjudiciales para la actividad secretoria de otras partes; así, por ejemplo, en un grupo de casos de uretritis sin ningún síntoma de prostatitis ni de vesiculitis, el análisis del semen puso de manifiesto una disminución de la actividad secretoria de la próstata y de las vesículas seminales.

7.2.4 *Trastornos de la eyaculación*

La llamada «esterilidad eyaculatoria», que no se debe a ningún defecto anatómico de los testículos o de los órganos genitales accesorios, sino a deficiencias del proceso eyaculatorio propiamente dicho, puede diagnosticarse y estudiarse por medio de análisis del semen. Normalmente, la eyaculación del semen humano se verifica por emisión de fracciones sucesivas que la mayoría de los autores califican de «preespermática», «espermática» y «posespermática». En la mayoría de los casos la eyaculación comienza con la emisión de las secreciones de las glándulas de Cowper y las glándulas de Littré, seguida de la emisión del líquido prostático primero, luego de la fracción de semen rica en esperma (la que procede del epidídimo) y, por último, de la secreción de la vesícula seminal. Quiere decir eso que, en condiciones normales, el análisis de esas fracciones sucesivas debería poner de manifiesto la presencia de ácido cítrico en la fracción preespermática principalmente y la de fructosa en la fracción espermática (parte de la fructosa procede de las ampollas de Henle), pero sobre todo en la posespermática. Ello no obstante, los trastornos eyaculatorios están relacionados muchas veces con anomalías de las contracciones en distintos trechos del conducto genital y, por consiguiente, con alteraciones en el escalonamiento de las distintas fracciones de la eyaculación. En los usuarios de ciertas drogas, por ejemplo, la secuencia de emisión está invertida y en algunos casos de esterilidad eyaculatoria el semen no es eyaculado al exterior, sino evacuado en la vejiga. Las modificaciones de la secuencia eyaculatoria por efecto de las citadas drogas se han estudiado muy a fondo en animales de experimentación, particularmente en las especies en que el tiempo de eyaculación es más largo (jabalí y caballo, por ejemplo), pero apenas se han efectuado investigaciones de ese tipo en la especie humana.

7.2.5 *Efectos de la deficiencia de andrógenos*

En el varón, la deficiencia de andrógenos da lugar a una regresión de los órganos genitales accesorios y hace disminuir su actividad secretoria y, por consiguiente (en el caso del hombre como en el de los animales), la cantidad de ciertas sustancias presentes en el semen, por ejemplo la fructosa y el ácido cítrico.

Se ha comprobado reiteradamente que, en el caso del hombre, las concentraciones anormalmente bajas de fructosa pueden corregirse en buena parte por la administración de testosterona, metiltestosterona y otros preparados de andrógenos pero no hay que olvidar que los andrógenos no son el único factor determinante de la actividad bioquímica de los órganos genitales accesorios. La producción de fructosa de la vesícula seminal humana, por ejemplo, está influida también por el tamaño del órgano (que varía mucho de un individuo a otro), por la frecuencia de eyaculación y por la cantidad de glucosa (el precursor de la fructosa) presente en la sangre y disponible para la síntesis enzimática de la fructosa seminal.

8. CUESTIONES INMUNOLOGICAS

En los espermatozoides, en el líquido seminal y en los tejidos testiculares del hombre y de otros animales hay antígenos muy activos de sensibilización heteróloga. De los estudios efectuados en cobayos, en ratones, en ratas machos, en monos y en hombres se desprende que la autosensibilización al esperma, al tejido testicular y, probablemente, al líquido seminal entorpece la espermatogénesis, conclusión que abonan además los datos siguientes :

1) La actividad antigénica del testículo está supeditada a la presencia de espermátides en grado de maduración avanzada. En el caso de los espermatozoides, la actividad antigénica parece relacionada con la maduración y con el tránsito por el conducto genital ; en efecto los espermatozoides presentes en el testículo tienen menor actividad antigénica que los del semen eyaculado. Aunque los antígenos están concentrados de preferencia en el acrosoma, también los hay en el resto del espermatozoide. Todavía no se han estudiado bastante a fondo los distintos antígenos del líquido seminal que, según parece, pueden tener una actividad autónoma o integrarse en el llamado « complejo antigénico de revestimiento » del espermatozoide. De algunos estudios químicos se desprende que los antígenos espermatozoicos y los del líquido seminal son glicoproteínas.

2) Después de la sensibilización, el testículo segrega sustancias del tipo de las kininas, y las células de Sertoli presentan anomalías citoplásmicas ; paralelamente a esos fenómenos, *hay alteraciones intertubulares incipientes* de la red vascular con desprendimiento de las células germinativas muertas, y luego sobrevienen la citólisis de las células germinativas y la acumulación intertubular de células mononucleares redondeadas. Aunque las consecuencias principales de la autosensibilización son las lesiones de tubos seminíferos, también se observan infiltraciones de leucocitos polimorfonucleares y mononucleares en la red de Haller y en los túbulos eferentes.

3) Aunque es necesario añadir coadyuvantes a los antígenos naturales del testículo para suscitar la esterilidad inmunogénica experimental, los homogeneizados testiculares preparados con tejidos de cobayos afectos de orquitis térmica aguda pueden provocar en un animal homólogo la misma reacción testicular. Es posible asimismo suscitar por autosensibilización un proceso semejante en la glándula contralateral, si se inyectan al animal preparaciones homogeneizadas o suspensiones de sus propios tejidos gonádicos, previamente lesionados *in vitro* por la exposición a temperaturas elevadas.

4) Esta enfermedad inmunorreproductiva del cobayo se debe a una hipersensibilidad de tipo retardado, según puede comprobarse por medio de una cutirreacción, o una prueba de inhibición de la migración de macrófagos o por la transformación linfoblástica. Los anticuerpos humorales

específicos de los antígenos testiculares son transitorios y su concentración es bastante baja.

5) La presencia de anticuerpos antiespermáticos ha sido atribuida por algunos autores a lesiones inflamatorias subagudas o crónicas de la gónada y de sus anejos, y no a trastornos endocrinos del testículo. El proceso inflamatorio podría suscitar la formación de antígenos de las células germinativas, hipótesis que acaso permitiera explicar el aumento observado por varios autores en la incidencia de esa reacción inmunogénica después de la vasectomía. No se ha demostrado todavía que haya relación de causa a efecto entre los fenómenos de autoinmunidad y ciertas enfermedades del aparato genital masculino. De lo dicho se desprende, sin embargo, que algunos casos de oligospermia o de azoospermia podrían ser consecuencia de lesiones inmunológicas del epitelio germinal, pero la inmovilización y la aglutinación de los espermatozoides en el semen eyaculado se deberían principalmente a reacciones de inmunogénesis sobrevenidas durante el tránsito del esperma por el conducto genital. Para aceptar esta última tesis habría que demostrar la presencia de anticuerpos específicos del esperma, no sólo en la sangre, sino en algunos casos en el líquido seminal.

No es de este lugar el estudio de los problemas relacionados con la presencia de anticuerpos antiespermáticos en el conducto genital femenino y en el suero de ciertas mujeres, ni el de la influencia de los citados anticuerpos en la fecundidad.

9. RECOMENDACIONES

Las cuestiones que deben estudiarse en relación con la función reproductiva del varón son las siguientes :

Gametogénesis y ultraestructura testicular

a) Organización estructural y citoquímica de distintas clases de células germinativas en el hombre y en otros primates. Aislamiento de células representativas de las distintas fases de la espermatogénesis y determinación de sus caracteres bioquímicos.

b) Tejidos intersticiales, elementos integrantes de la barrera hematotesticular (membrana limitante y células de Sertoli) y su efecto de regulación sobre la función gametogénica del testículo.

c) Estructura y función del testículo durante el crecimiento y el desarrollo, durante el proceso de envejecimiento y en el mayor número posible de afecciones histopatológicas causantes de esterilidad total o parcial.

Citogenética

a) Importancia de las aberraciones de cromosomas meióticos en la degeneración de las células germinativas en varones normales y subfértiles con cromosomas mitóticos normales.

b) Importancia de las anomalías de constitución cromosómica para la etiología de la esterilidad del varón.

Regulación endocrina

a) Enlaces y metabolismo de los andrógenos y sus efectos en el tubo seminífero.

b) Función de las gonadotropinas, especialmente de la HFE, en la regulación de la espermatogénesis.

c) Identificación de los factores del tubo seminífero que intervienen en la regulación de la secreción de HFE.

Función epididimaria

a) Características de la función epididimaria en distintas especies. (Estas investigaciones son indispensables por las grandes diferencias interespecíficas que se aprecian en la histología regional del conducto epididimario. En el caso del hombre, urge emprender un estudio sistemático de la morfología, la citología y la citoquímica del epidídimo.)

b) Características superficiales del espermatozoide, especialmente en lo que respecta a la maduración, a la aptitud fecundante y a la reactividad a distintas condiciones del medio.

c) Características del líquido epididimario y factores que las determinan. (Habría que estudiar detenidamente la circulación epididimaria, la red vascular del epidídimo, el paso de distintas sustancias del torrente circulatorio a las células de éste, el paso de otras a la luz del conducto y la actividad metabólica de las células del órgano.)

Vas deferens

a) Anatomía, fisiología e importancia funcional del conducto deferente en el hombre, especialmente por lo que respecta al riego sanguíneo, a la evacuación de la linfa, a la inervación y a la actividad secretoria.

b) Efecto de la vasectomía en la función reproductiva del varón y posibles secuelas inmunológicas de la intervención.

Análisis de semen

a) Relación de la fecundidad con el número, la motilidad y las características morfológicas de los espermatozoides. (Para esta investigación

habrá que establecer criterios susceptibles de aceptación internacional y deberá tenerse en cuenta la posibilidad de usar en los análisis aparatos automáticos o semi-automáticos.)

b) Características bioquímicas del núcleo, el acrosoma y el segmento intermedio del espermatozoide humano y relación de esas características con la motilidad y la fecundidad.

c) Composición química de las secreciones específicas de distintos órganos genitales accesorios, principalmente el epidídimo y la glándula de Cowper.

Inmunología

a) Posible relación entre los fenómenos de autoinmunidad y la patología testicular.

b) Secuelas inmunológicas de la vasectomía.

10. OTRAS CUESTIONES

Aunque el Grupo Científico limitó sus deliberaciones a los procesos que se desarrollan en el aparato genital masculino, los asistentes a la reunión reconocieron la importancia de otras cuestiones, como el tránsito de los espermatozoos por el conducto genital femenino y los problemas relacionados con la capacitación.

Sin perjuicio de dedicar atención muy principal al caso del hombre, se tuvo presente la importancia de los estudios comparativos de biología de la reproducción, habida cuenta de la imposibilidad de esclarecer muchos de los mecanismos reproductivos por medios distintos de la experimentación en animales.

Se hizo constar que el uso experimental y quizá el uso clínico de distintos agentes farmacológicos que inhiben los procesos reproductivos del varón podrían contribuir al esclarecimiento de la fisiología de la reproducción, sobre todo si llegara a conocerse mejor el mecanismo de acción de esas sustancias.

La congelación del semen humano ha superado ya la fase inicial de experimentación y tiene en la actualidad aplicaciones de interés práctico. El Grupo reconoció la utilidad de los estudios sobre criobiología de los espermatozoides del hombre y de distintos animales para el conocimiento preciso de las características biológicas del esperma.

Anexo

BIBLIOGRAFIA *

Gametogénesis y ultraestructura testicular (sección 2)

- Christensen, A. K. (1970) *Fine structure of testicular interstitial cells in human*. En : Rosenberg, F. y Paulsen, C. A., ed., *The human testis*, Nueva York, Plenum
- Christensen, A. K. y Gillim, S. W. (1969) En : McKerns, K. W., ed., *The gonads*, Nueva York, Appleton
- Clermont, Y. (1963) The cycle of the seminiferous epithelium in man, *Amer. J. Anat.*, **112**, 35
- Clermont, Y. (1972) Kinetics of spermatogenesis in mammals : seminiferous epithelium cycle and spermatogonial renewal, *Physiol. Rev.*, **52**, 198
- Courrot, M. y col. (1970) *Espermatogenesis*. En : Johnson, A. D., Gomes, W. R. y Vandemark, N. L., ed., *The testis*, vol. 1, Nueva York, Academic Press, pág. 399
- Dym, M. y Fawcett, D. W. (1970) The blood-testis barrier in the rat and the physiological compartment of the seminiferous epithelium, *Biol. Reprod.*, **3**, 308
- Fawcett, D. W. (1970) A comparative view of sperm ultrastructure, *Biol. Reprod.*, **2** (Suppl. 2), 90
- Fawcett, D. W. y Burgos, M. H. (1956) *Observations on the cytomorphosis of the germinal and interstitial cells of the human testes*. En : *Ciba Foundation Colloquium on Ageing*, vol. 2, pág. 86
- Gledhill, B. L. (1970) *Nucleic acids of the testis*. En : Johnson, A. B., Gomes, W. R. y Vandemark, N. L., ed., *The testis*, vol. 2, Nueva York, Academic Press, pág. 307
- Kretser, D. M. de (1969) Ultrastructural features of human spermiogenesis, *Z. mikr.-anat. Forsch.*, **98**, 477
- Nagano, T. y Ohtsuki, I. (1971) Reinvestigation of the fine structure of Reinke's crystal in the human testicular cell, *J. Cell Biol.*, **51**, 148
- Setchell, B. P. (1970) *Testicular blood supply, lymphatic drainage and secretion of fluid*. En : Johnson, A. D., Gomez, W. R. y Vandemark, N. L., ed., *The testis*, vol. 1, Nueva York, Academic Press, pág. 101
- Steinberger, E. y Steinberger, A. (1972) *Testis : basic and clinical aspects*. En : Balin, H. y Glasser, S., ed., *Reproductive biology*, Amsterdam, Excerpta Medica

Citogenética (sección 3)

- Beatty, R. A. (1972) *The genetics of the spermatozoon*, Edimburgo, Livingstone
- Carr, D. H. (1967) Chromosomal anomalies as a cause of spontaneous abortion, *Amer. J. Obstet. Gynec.*, **97**, 283
- Hamerton, J. L. (1971) *Human cytogenetics*, Nueva York, Academic Press, 2 vols.
- Hulten, M. y col. (1970) Low chiasma count and other meiotic irregularities in two infertile 46, XY men with spermatogenic arrest, *Hereditas (Lund)*, **65**, 285

* Para mayor comodidad del lector, las reseñas bibliográficas se han agrupado en apartados correspondientes a secciones del informe.

- Kjessler, B. (1966) *Karyotype, meiosis and spermatogenesis in a sample of men attending an infertility clinic*, Basilea, Karger (Monografías de Genética Humana, vol. 2)
- National Foundation/March of Dimes (1971) *Fourth International Conference on Standardization in Human Cytogenetics*, Paris, Baltimore, Williams y Wilkins
- Pearson, P. L. y col. (1970) A gross reduction in chiasma formation during meiotic prophase and a defective DNA repair mechanism associated with a case of human male infertility, *Cytogenetics*, **9**, 460
- Skakkebaek, N. E. y col. Quantification of human seminiferous epithelium. II Histological studies in eight 47, XY men, *J. Reprod. Fertil.* (en prensa)

Regulación endocrina (sección 4)

- Boyar, R. y col. (1972) Twenty-four hour pattern of luteinizing hormone secretion in normal man with sleep stage recording, *J. clin. Endocr.*, **35**, 73
- Debeljuk, L. y col. (1972) Studies on the pituitary responsiveness to luteinizing hormone — releasing hormone (LH-RH) in intact male rats of different ages, *Endocrinology*, **90**, 585
- Hall, P. F. y col. (1969) Conversion of cholesterol to androgen by rat testes — comparison of interstitial cells and seminiferous tubules, *Endocrinology*, **84**, 488
- Johnson, B. H. y Ewing, L. L. (1971) Follicle-stimulating hormone and the regulation of testosterone secretion in rabbit testes, *Science*, **173**, 635
- Katongole, C. B. y col. (1971) Relationship between blood levels of luteinizing hormone and testosterone in bulls, and the effects of sexual stimulation, *J. Endocr.*, **50**, 457
- Kreuz, L. E. y col. (1972) Suppression of plasma testosterone levels and psychological stress, *Arch. Gen. Psychiat.*, **26**, 479
- Lipsett, M. B. (1970) Steroid secretion by the human tests. En : Rosemberg, E. & Paulsen, C. A., ed., *The human testis*, Nueva York, Plenum, pág. 407
- MacLeod, J. y col. (1966) The restoration of human spermatogenesis and of the reproductive tract with urinary gonadotrophins following hypophysectomy, *Fertil. and Steril*, **17**, 7
- Mancini, R. E. y col. (1967) Histological localization of follicle-stimulating and luteinizing hormones in the rat testis, *J. Histochem. Cytochem.*, **15**, 516
- Martin, F. I. R. (1967) The stimulation and prolonged maintenance of spermatogenesis by human pituitary gonadotrophins in a patient with hypogonadotrophic hypogonadism, *J. Endocr.*, **38**, 431
- Means, A. R. y Vaitukaitis, J. (1972) Peptide hormone "receptors": specific binding of 3H-FSH to testis, *Endocrinology*, **90**, 39
- Naftolin, F. y col. (1972) Aromatization of androstenedione by the anterior hypothalamus of adult male and female rats, *Endocrinology*, **90**, 295
- Rosen, S. W. y Weintraub, B. D. (1971) Monotropic increase of serum FSH correlated with low sperm count in young man with idiopathic oligospermia and aspermia, *J. clin. Endocr.*, **32**, 410
- Ruder, A. J. y col. (1972) Estrone sulfates production rate and metabolism in men, *J. clin. Invest.*, **51**, 1020
- Saez, J. M. y col. (1972) Metabolic clearance rate and blood production rate of testosterone and dihydrotestosterone in normal subjects, during pregnancy, and in hyperthyroidism, *J. clin. Invest.*, **51**, 1226
- Steinberger, E. (1971) Hormonal control of mammalian spermatogenesis, *Physiol. Rev.*, **51**, 1

- Swerdloff, R. S. y col. (1972) Control of LH and FSH secretion in the male: evidence that aromatization of androgens to estradiol is not required for inhibition of gonadotropin secretion, *Steroids*, **20**, 13
- Tsuruhara, T. y col. (1972) Biological properties of HCG after removal of terminal sialic acid and galactose residues, *Endocrinology*, **91**, 296
- Van Thiel, D. H. y col. (1972) Evidence for a specific seminiferous tubular factor affecting follicle-stimulating hormone secretion in man, *J. clin. Invest.*, **51**, 1009

Función epididimaria (sección 5)

- Alinnot, E. y col. (1971) Separation of proteins in the epididymal fluid of the ram, *J. Reprod. Fertil.*, **25**, 349
- Bedford, J. M. y Nicandor, L. (1971) Ultrastructural changes in acrosome and sperm membranes during maturation of spermatozoa in the testis and epididymis of the rabbit and monkey, *J. Anat. (Lond.)*, **108**, 527
- Calvin, H. I. y Bodford, J. M. (1971) Formation of disulphide bonds in the nucleus and accessory structures of mammalian spermatozoa during maturation in the epididymis, *J. Reprod. Fertil.*, Supl. 13, **65**
- Cross, B. A. y Silver, I. A. (1962) Neurovascular control of oxygen tension in the testis and epididymis, *J. Reprod. Fertil.*, **3**, 377
- Fléchon, J. E. (1972) Cytochimie ultrastructurale de l'épididyme du lapin, *J. Microsc.*, **14**, 47a
- Gledhill, B. L. (1971) Changes in deoxyribonucleoprotein in relation to spermateliosis and the epididymal maturation of spermatozoa, *J. Reprod. Fertil.*, Supl. 13, 77
- Glover, T. D. y Nicander, L. (1971) Some aspects of structure and function in the mammalian epididymis, *J. Reprod. Fertil.*, Supl. 13, 39
- Hamilton, D. W. (1971) *The mammalian epididymis*. En: Balin, H. y Glasser, S., ed., *Reproductive biology*, Amsterdam, Excerpta Medica
- Moniom, K. A. y Glover, T. D. (1972) Comparative histochemical localization of lysosomal enzymes in mammalian epididymides, *J. Anat. (Londres)*, **111**, 437
- Orgebin-Crist, M. C. (1969) Studies on the function of the epididymis, *Biol. Reprod.*, Supl. 1, 155
- Rajalakshmi, M. y Prasad, M. R. N. (1968) Changes in sialic acid content of the accessory glands of the male rat, *J. Endocr.*, **41**, 471

Vas deferens (sección 6)

- Baumgarten, H. G. y col. (1968) Andrenergic innervation of the human testis, epididymis, ductus deferens and prostate: a fluorescence microscopic and fluorimetric study, *Z. Zellforsch.*, **90**, 81
- Dorsey, J. W. (1953) Anastomosis of vas deferens to correct post vasectomy sterility, *J. Urol. (Baltimore)*, **70**, 515
- Freund, M. y Davis, J. E. (1969) Disappearance rate of spermatozoa from ejaculate following vasectomy, *Fertil. Steril.*, **20**, 163
- Grewel, R. S. y Sachan, M. S. (1968) Changes in testicle after vasectomy, *Int. Surg.*, **49**, 460
- India, Instituto Nacional de Planificación de la Familia (1970), *Director's Report, 1969-70*, Nueva Delhi (CFPI Report Series N° 9)
- Jhaver, P. S. y Ohri, B. B. (1959) Vasectomy: difficulties and complications, *J. Indian med. Assoc.*, **32**, 193

- Kar, A. B. y col. (1965) Long-term effect of vasectomy on the gonadipituitarysystem of rats, *Acta biol. med. germ.*, **15** (4), 381
- Ventura, W. P. y col. (1970) *In-vitro* spontaneous motility of the human vas deferens, *Physiologist*, **13**, 329

Análisis de semen (sección 7)

- Allison, A. C. y Hartree, E. F. (1970) Lysosomal enzymes in the acrosome and their possible role in fertilization, *J. Reprod. Fertil.*, **21**, 501
- Amelar, R. D. y Hotchkiss, R. S. (1965) The split ejaculate, *Fertil. and Steril.*, **16**, 46
- Eliasson, R. (1965) Effect of frequent ejaculations on the composition of human seminal plasma, *J. Reprod. Fertil.*, **9**, 331
- Freund, M. (1962) Inter-relationships among the characteristics of human semen and factors affecting semen specimen quality, *J. Reprod. Fertil.*, **4**, 143
- Freund, M. (1963) Effect of frequency of emission on semen output and an estimate of daily sperm production in man, *J. Reprod. Fertil.*, **6**, 269
- Freund, M. (1966) Standards for the rating of human sperm morphology. A co-operative study, *Int. J. Fertil.*, **11**, 97
- MacLeod, J. (1970) The significance of deviations in human sperm morphology. En : Rosenberg, E. y Paulsen, C. A., ed., *The human testis*, Nueva York, Plenum
- Mann, T. (1964) *The biochemistry of semen and of the male reproductive tract*, Londres, Methuen
- Mann, T. (1971) Biochemical appraisal of human semen. En : Joël, C. A., ed., *Fertility disturbances in men and women*, Basilea, Karger
- Schirren, C. (1971) *Praktische Andrologie*, Berlín, Brüder Hartmann.
- Soames, W. A. y col. (1963) Electrophoretic analysis of prostatic fluid, *Invest. Urol.*, **1**, 269

Inmunología (sección 8)

- Bandhauer, K. (1966) Immunreaktionen bei Fertilitätsstörungen des Mannes, *Urol. int. (Basilea)*, **21**, 247
- Barnes, J. W. (1972) The antigenic nature of male accessory glands of reproduction, *Biol. Reprod.*, **3**, 384
- Bishop, D. y col. (1961) Induced aspermatogenesis in adult guinea pigs injected with testicular antigens and adjuvant in neonatal stages, *Develop. Biol.*, **3**, 444
- Brown, P. C. y Glynn, L. E. (1969) The early lesions of experimental allergic orchitis in guinea pigs : an immunological correlation, *J. Path.*, **98**, 277
- El-Alfi, O. S. y Bassili, F. (1970) Immunologic aspermatogenesis in man, *J. Reprod. Fertil.*, **21**, 23
- Fjällbrant, B. (1969) Studies on sera from men with sperm antibodies, *Acta obstet. gynec. scand.*, **48**, 131
- Freund, J. y col. (1953) Aspermatogenesis in the guinea pig induced by testicular tissue and adjuvants, *J. exp. Med.*, **97**, 711
- Isojima, S. y col. (1968) Immunologic analysis of sperm-immobilizing factor found in sera of women with unexplained sterility, *Amer. J. Obstet. Gynec.*, **101**, 677
- Isojima, S. y col. (1972) Further studies on sperm-immobilizing antibody found in sera of unexplained cases of sterility in women, *Amer. J. Obstet. Gynec.*, **112**, 199

- Katsh, S. (1960) Localization and identification of antispermatogenic factor in guinea pig testicles, *Int. Arch. Allergy*, **16**, 241
- Mancini, R. E. y col. (1962) Localization of acrosomal antigenicity in guinea pig testes, *Proc. Soc. exp. Biol. Nueva York*, **111**, 435
- Mancini, R. E. y col. (1972) Immunological and testicular response of guinea pigs sensitized with homogenate from homologous thermal injured testis, *Proc. Soc. exp. Biol. Nueva York*, **339**, 991
- Mancini, R. E. y col. (1966) Detection of a kinin substance in the testis of guinea pigs after induced allergic orchitis, *Proc. Soc. exp. Biol. Nueva York*, **123**, 277
- Mancini, R. E. y col. (1965) Immunological and testicular response in man sensitized with human testicular homogenate, *J. clin. Endocr.*, **25**, 859
- Metz, C. B. (1972) Effects of antibodies on gametes and fertilization, *Biol. Reprod.*, **3**, 358
- Pokorná, Z. y col. (1963) An isologous model of experimental autoimmune aspermatogenesis, *Folia biol. (Praha)*, **9**, 203
- Rapaport, F. T. y col. (1969) Immunological effects of thermal injury. I. Inhibition of spermatogenesis in guinea pigs, *J. exp. Med.*, **130**, 1411
- Rumke, Ph. (1968) Sperm agglutinating autoantibodies in relation of male infertility, *Proc. roy. Soc. Med.*, **61**, 275
- Shulman, S. (1971) Immunity and infertility: a review, *Contraception*, **4**, 135
- Shulman, S. y Shulman, J. (1971) Spermagglutinating activity in man and guinea pig, *Fertil. and Steril.*, **22**, 633
- Shulman, S. y col. (1965) Studies on autosensitization to prostatic tissue and related tissues, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **124**, 279
- Shulman, S. y col. (1972) Immunologic consequences of vasectomy, *Contraception*, **5**, 269
- Voisin, G. y col. (1951) Sur des lésions testiculaires provoquées chez le cobaye par iso-et auto-sensibilisation, *Ann. Inst. Pasteur*, **81**, 48
-

**ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD
SERIE DE INFORMES TECNICOS**

Informes recientes y en preparación :

Nº		Precio		
		p	\$	Fr. s.
474	(1971) Residuos de plaguicidas en los alimentos Informe de la Reunión Conjunta de 1970 del Grupo de Trabajo de Expertos de la FAO sobre Residuos de Plaguicidas y del Comité de Expertos de la OMS en Residuos de Plaguicidas (58 páginas)	30	1,00	3,—
475	(1971) Comité de Expertos de la OMS en Insecticidas 19º informe (21 páginas)	20	0,60	2,—
476	(1971) La planificación de la familia en la acción sanitaria Informe de un Comité de Expertos de la OMS (71 páginas)	40	1,25	4,—
477	(1971) Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Nutrición Octavo informe (131 páginas)	40	1,25	4,—
478	(1971) El uso de cannabis Informe de un Grupo Científico de la OMS (49 páginas) . .	30	1,00	3,—
479	(1971) Comité de Expertos de la OMS en Fiebre Amarilla Tercer informe (61 páginas)	30	1,00	3,—
480	(1971) Asistencia médica individual y seguridad social Informe de un Comité Mixto de Expertos OIT/OMS (86 páginas)	40	1,25	4,—
481	(1971) Estudios sobre personal de salud Informe de un Grupo Científico de la OMS (64 páginas) . .	30	1,00	3,—
482	(1971) Principios y problemas de evaluación y ensayo de la acción mutagénica de los medicamentos Informe de un Grupo Científico de la OMS (20 páginas) . .	20	0,60	2,—
483	(1971) La educación sanitaria en la planificación de la familia Informe de un Grupo de Estudio de la OMS (51 páginas)	30	1,00	3,—
484	(1971) Tratamiento y evacuación de desechos sólidos Informe de un Comité de Expertos de la OMS (38 páginas)	30	1,00	3,—
485	(1972) Desarrollo humano y salud pública Informe de un Grupo Científico de la OMS (43 páginas) . .	40	1,00	4,—
486	(1972) Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos 24º informe (67 páginas)	50	1,25	5,—
487	(1972) Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas 24º informe (92 páginas)	60	1,50	6,—
488	(1972) Evaluación de los aditivos alimentarios 15º informe del Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (46 páginas)	40	1,00	4,—
489	(1972) Consecuencias de los sistemas didácticos individuales y en pequeños grupos para la enseñanza de la medicina Informe de un Grupo de Estudio de la OMS (31 páginas)	40	1,00	4,—
490	(1972) Métodos de acopio y notificación de datos sobre abastecimiento público de agua Informe de un Grupo Científico de la OMS (26 páginas) . .	30	0,75	3,—
491	(1972) Planificación y organización de servicios de laboratorio de salud Quinto informe del Comité de Expertos de la OMS en Servicios de Laboratorio de Salud (40 páginas)	40	1,00	4,—
492	(1972) Uso de radiaciones ionizantes y de isótopos radiactivos en medicina Informe de un Comité Mixto de Expertos OIEA/OMS (60 páginas)	40	1,—	4,—